

氯乙烯遗传毒性及其基准剂量在职业接触限值中的应用

郝延慧¹, 王威¹, 仇玉兰¹, 刘静¹, 朱怡良², 夏昭林¹

(1. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032; 2. 南佛罗里达大学公共卫生学院, 美国)

摘要: 目的 探讨氯乙烯累积暴露造成的遗传毒性效应及其可能的影响因素, 建立氯乙烯接触与遗传损伤效应间的剂量-反应关系, 并估算氯乙烯致遗传毒性的基准剂量值。方法 选择上海某氯碱化工厂氯乙烯作业工人为氯乙烯接触组 (229 人), 对照组 138 人, 使用调查问卷收集个人健康信息, 采用胞质分裂阻滞微核评价外周血淋巴细胞 DNA 损伤; 计算基准剂量 (BMD), 推算基准剂量的 95% 低限水平 (BMDL)。结果 对照组微核计数值为 $(1.23 \pm 0.11) \%$, 接触组微核计数值为 $(3.73 \pm 0.16) \%$, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 氯乙烯累积接触量与微核率之间存在剂量-反应关系, 得到 BMD10 的范围在 $7.20 \sim 9.64 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$, 基准剂量下限值介于 $1.71 \sim 3.614 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 之间 $[2.86 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})]$ 。将工作年限按 40 年计, 氯乙烯的时间加权平均阈值应为 $0.072 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 。结论 氯乙烯作为确定的致癌物质, 氯乙烯累积接触量与氯乙烯作业工人微核率之间存在相互关联; 基于遗传毒性的职业接触限值的研究, 有助于推动以保护职业有害物质接触人群为目标的职业安全制度的修订。

关键词: 氯乙烯; 胞质分裂阻滞微核试验; 基准剂量; 遗传毒性; 风险评估

中图分类号: R134

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2012)06-0414-05

Genotoxicity of vinyl chloride and application of its benchmark dose (BMD) in occupational exposure limit

HAO Yan-hui*, WANG Wei, QIU Yu-lan, LIU Jing, ZHU Yi-liang, XIA Zhao-lin

(* : Department of Occupational Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To investigate the dose-effect relationship and impact factor between cumulative exposure dose (CED) of vinyl chloride monomer (VCM) and chromosomal damage, thereby to estimate its benchmark dose (BMD). **Methods** Cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay was used in 229 VCM-exposed workers and 138 controls for the detection of chromosome damage in peripheral blood lymphocytes. The cumulative exposure dose (CED) of VCM was calculated based on the job type and duration of each worker and VCM concentration in workplaces. Dose-response relationship between CED of VCM and CBMN frequency was evaluated for the calculation of BMD. **Results** The results showed that the CBMN frequency in exposure group was $(3.73 \pm 0.16) \%$, significantly higher than that of control group $[(1.23 \pm 0.11) \%, P < 0.01]$, the 95% lower confidence bound of BMD of CED was $2.86 \text{ mg}/\text{m}^3$ per year for both genders; if assume the work life was 40 years, the estimated exposure limit should be $0.072 \text{ mg}/\text{m}^3$ per year. **Conclusion** VCM exposure may induce chromosomal damage even at the occupational exposure levels below the occupational health standard of China. Therefore, better dose-response assessment and BMD estimation are demanded in order to improve the quantification of occupational exposure limits of VCM and to protect against cancer risk.

Key words: vinyl chloride monomer; cytokinesis-block micronucleus assay; benchmark dose (CBMD); genotoxicity; risk assessment

氯乙烯单体 (vinyl chloride monomer, VCM) 是一种重要的化工原料, 主要用于合成聚氯乙烯。氯乙烯的产量在全球直线上升, 我国目前年产量达到 1 000 万 t, 已成为世界聚氯乙烯生产第一大国, 众多的接触氯乙烯工人的健康问题值得关注。氯乙烯是确定的人类致癌物, 我国职业流行病学调查结果表明, 氯乙烯接触人群肝癌发病率、死亡率显著高于对照人群。我国规定氯乙烯接触时间加权平均浓度 (PC-

TWA) 为 $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ (约 4 ppm), 短时间接触容许浓度 (PC-STEL 相当于 MAC) 降至 $20 \text{ mg}/\text{m}^3$ (8 ppm)。DNA 损伤是化学物致癌的必经途径, 可将 DNA 损伤作为研究致癌物对健康危害的早期生物标志物。近年来, 胞质阻滞微核检测已广泛应用于职业健康监护或生物标志物研究^[1,2]。1995 年美国环境保护署 (EPA) 在基准剂量 (benchmark dose, BMD) 专题讨论会上正式定义 BMD 为某种物质引起机体不良效应特定发生率 (相对于人群背景发生率) 变化水平的相应剂量, 并以 BMD 的统计学可信区间下限 (BMDL) 代替未观察到损害作用剂量 (NOAEL) 或观察到损害作用的最低剂量 (LOAEL)。基准剂量

收稿日期: 2012-06-18; 修回日期: 2012-08-27

作者简介: 郝延慧 (1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 职业安全与健康。

通讯作者: 夏昭林, 教授, E-mail: zlxia@shmu.edu.cn。

BMD 利用所有的实验数据,因选用合适的剂量-反应模型,通过专业统计软件处理,对实验设计时所定剂量组数依赖性小,消除了实验设计时随意性的因素,因此结果更加可靠、准确^[3,4]。本课题组将该方法运用在氯乙烯接触评估与遗传损伤指标的关联研究中,考察微核率作为遗传毒性终点事件,对氯乙烯暴露所致健康损害风险进行研究^[5,6]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

氯乙烯接触组是上海某氯碱化工厂氯乙烯作业工龄>1 年、年龄在 20~54 岁的 229 名工人;内对照是与接触组在年龄、性别相匹配的该公司行政和后勤管理人员 97 名(无明确氯乙烯及其他毒物职业接触史);外对照是匹配的某高校教师 41 人。均成功完成问卷调查和微核试验。

1.2 氯乙烯累积接触剂量评估

氯乙烯工人累积接触剂量计算公式:

累积接触剂量 $[\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})] = \sum \text{年接触 VCM 平均浓度} (\text{mg}/\text{m}^3) \times \text{接触时间} (\text{年})$

内对照工作区域距 VCM 车间约 1 km,按照 100 倍浓度稀释后计算工作期间接触剂量;外对照距离氯乙烯工厂超过 5 km,为生活接触 VCM,按照 3 000 倍浓度稀释后计算接触剂量。计算每个研究对象的氯乙烯累积接触量。

1.3 胞质阻滞微核 (CBMN) 实验

按国际胞质阻滞微核实验标准操作,将 0.5 ml 肝素抗凝处理的外周血,在 4.5 ml 培养基(含植物血凝素)中培养 4 h,加细胞松弛素 B 继续培养至 72 h 收获。用甲醇和乙酸(4:1)固定、制片。选择胞浆完整的双核淋巴细胞,微核位于细胞质中,与细胞核相切或完全分开,边缘光滑,嗜色性与细胞核完全一致,大小不足主核的 1/3。计数 1 000 个双核淋巴细胞中含 1~2 个或 >2 个微核的细胞数,以计算双核微核细胞率(以下简称微核率%)。

1.4 统计分析

使用 SAS9.13 软件包统计分析,计算 FR (frequency ratio) 和 95% 可信限。多重 Poisson 回归建立累积接触量与微核率之间的模型;多因素 Poisson 回归分析微核率影响因素,包括年龄、性别、吸烟、饮酒、暴露、工龄等。对于分类变量, FR 指研究对象微核率增高的比例;对于连续变量, FR 指所研究变量每增加一个单位,相应微核率增加的比例。

1.5 基准剂量评价

应用美国环保局 BMD 软件(2.2.1 版)拟合

VCM 接触人群接触总量与微核率的剂量-反应关系,分别对总人群、男性和女性接触人群进行分析。计算基准剂量反应(BMR)为 10% 时该人群的接触总量的基准剂量、基准剂量 95% 可信区间下限(BMDL)值。将 Poisson 剂量-反应关系模型与微核结果数据拟合,与对照相比,接触组在某个剂量水平出现某不良反应。在该剂量水平上的微量增加,如增加 1%~10%,称该剂量值为 BMR。基准剂量可信限下限更加保守。选择高于对照组 10% 作为 BMDL,可信区间为 95% ($P \geq 0.1$ 表明方程拟合成功)。对拟合成功方程选择 AIC 值最小者作为入选方程,取 Log-logistic 模型进行拟合。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征与氯乙烯累积接触剂量

氯乙烯接触工人组累积接触范围 0.746~2 304.579 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$,均值为 201.90 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$,中位数 143.33 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$;内对照组累积接触范围 0.016~14.13 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$,均值和中位数分别为 2.26 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 和 0.74 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$;外对照组累积接触范围为 0.003~0.471 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$,均值和中位数分别为 0.13 和 0.02 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 。

内对照组和外对照组中微核率分别为 1.24‰ 和 1.22‰,两组无统计学差异,将两组数据汇总并进行统计分析,其微核均数为 1.23‰,接触组的微核率为 3.73‰;接触组和对照组中微核最大值分别为 15 和 4。

2.2 微核率与影响因素

表 1 为氯乙烯接触组和对照组人群基本情况比较。两个样本均数的比较用 t 检验。微核的发生符合 Poisson 分布,多因素分析时采用广义线性模型中的 Poisson 回归分析,结果用 FR 及其 95% 可信限和相应的 P 值表示 ($\alpha = 0.1$)。对于分类变量, FR 指研究对象微核率增高的比例,多因素 Poisson 回归分析微核率影响因素,包括年龄、性别、吸烟、饮酒、累积接触剂量等,分别单独进入 Poisson 模型,最后进入方程的变量为 VCM 累积接触剂量、性别和年龄。两组率的比较采用卡方 Fisher 确切概率法中 Poisson 回归分析。

2.3 氯乙烯累积接触量与微核率之间关系

单独将氯乙烯累积接触量纳入 Poisson 回归模型进行拟合。与对照组相比,接触组的危险度 $FR = 3.03$ (95% CI 2.57~3.57)。进一步根据氯乙烯累积接触剂量分为 5 组,从低到高水平依次为累积剂量 <5 mg, 5~20 mg, 21~50 mg, 51~300 mg, >300 mg, 138 名对照人群中 131 人氯乙烯累积接触量 <5 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$,7 名氯乙烯的累积接触剂量在 5~20 $\text{mg}/$

($\text{m}^3 \cdot \text{年}$) 区间; 另外, 在氯乙烯接触组中, 有 17 名累积接触剂量在 $0 \sim 5 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 。分别统计各组微核率均值, 与氯乙烯累积接触量之间存在明显的剂量-

反应关系, 与基底接触剂量组 [$0 \sim 5 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$] 相比, 随着氯乙烯累积接触量的升高, 微核率有递增趋势; 吸烟、饮酒与微核率之间无明显关系。见表 2。

表 1 研究对象的基本特征与微核率

因素	对照组 (138 人)					接触组 (229 人)				
	人数	MN 率 $\pm$ SE (%)	t 或 χ^2 值	P 值	FR* (95% CI)	人数	MN 率 $\pm$ SE (%)	t 或 χ^2 值	P 值	FR* (95% CI)
性别										
男性	61	0.95 $\pm$ 0.016			1	149	3.52 $\pm$ 0.024			1
女性	77	1.45 $\pm$ 0.019	6.91	0.01	1.53(1.11 ~ 2.10)	80	4.14 $\pm$ 0.052	5.36	0.02	1.18(1.03 ~ 1.35)
年龄										
20 ~ 30	21	0.90 $\pm$ 0.043				63	3.30 $\pm$ 0.052			1
31 ~ 40	20	1.00 $\pm$ 0.050	0.10	0.75	1.11(0.59 ~ 2.07)	135	3.64 $\pm$ 0.027	1.37	0.24	1.10(0.94 ~ 1.30)
41 ~ 50	63	1.51 $\pm$ 0.024	4.13	0.04	1.67(1.02 ~ 2.73)	21	5.50 $\pm$ 0.024	12.65	<0.01	1.53(1.21 ~ 1.93)
> 50	34	1.06 $\pm$ 0.031	0.31	0.58	1.17(0.67 ~ 2.04)	10	5.00 $\pm$ 0.500	6.94	0.01	1.51(1.11 ~ 2.06)
吸烟										
不吸烟	110	1.30 $\pm$ 0.012			1	137	3.80 $\pm$ 0.028			1
吸烟	28	1.00 $\pm$ 0.037	1.57	0.21	0.79(0.55 ~ 1.14)	92	3.63 $\pm$ 0.039	0.44	0.51	0.95(0.83 ~ 1.10)
饮酒										
不饮酒	103	1.29 $\pm$ 0.013			1	197	3.73 $\pm$ 0.019			1
饮酒	35	1.00 $\pm$ 0.029	1.52	0.22	0.77(0.55 ~ 1.14)	32	3.75 $\pm$ 0.117	<0.01	0.96	1.01(0.83 ~ 1.22)

表 2 氯乙烯累积接触剂量与微核率的剂量-反应关系

组别	人数	MN 率 $\pm$ SE (%)	χ^2 值	P 值	FR* (95% CI)
对照组	138	1.23 $\pm$ 0.11			1
接触组	229	3.73 $\pm$ 0.16	174.35	0.000	3.03(2.57 ~ 3.57)
$0 < \text{CED} < 5$	148	1.41 $\pm$ 0.12			1
$5 < \text{CED} < 20$	20	2.50 $\pm$ 0.52	13.37	<0.001	1.78(1.31 ~ 2.42)
$20 < \text{CED} < 50$	31	3.26 $\pm$ 0.36	48.06	0.000	2.32(1.83 ~ 2.94)
$50 < \text{CED} < 300$	114	3.76 $\pm$ 0.23	135.89	0.000	2.68(2.27 ~ 3.16)
$\text{CED} > 300$	54	4.36 $\pm$ 0.35	143.65	0.000	3.12(2.59 ~ 3.76)

2.4 多因素 Poisson 回归分析遗传损伤影响因素

纳入年龄、性别、吸烟、饮酒、累积接触剂量等进行多因素 Poisson 回归分析, 最后进入方程的变量为氯乙烯累积接触剂量、性别和年龄, 说明微核率不仅与累积接触剂量存在明显的剂量-反应关系, 而且与性别和年龄有显著统计关联 (表 3)。

将上述因素纳入模型后, 分析微核率校正值与氯乙烯累积接触量之间的关系, 结果显示, 以累积接触量 $0 \sim 5 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 组为参比, 随着氯乙烯累积接触剂量的升高, 微核率出现递增趋势。如表 3 所示, 剂量-反应关系曲线比率为 0.08, 表示随着累积接触剂量递增, 对应微核率增高的比率为 8%。与表 2 相比, 影响因素纳入以后该比率有明显降低, 但是依然存在剂量-反应关系, 且对 Poisson 模型进行拟合优度检验, 显示 $P < 0.0001$ 。分别采用各剂量组中值或者中位数进入模型, 得到的模型参数基本一致, 证实该剂量-反应曲线关系显著可信。

表 3 调整后氯乙烯累积接触剂量与微核率的剂量-反应关系

参数	β 值 (SE)	似然比 χ^2 (P)	χ^2 (P)	FR (95% CI)
女性/E*	0	60.87(0.001)	—	1
男性/E	-0.16(0.07)		4.87(0.027)	0.85(0.74 ~ 0.98)
女性/C*	-1.03(0.18)		34.77(0.000)	0.36(0.25 ~ 0.50)
男性/C	-1.44(0.19)		55.77(0.000)	0.24(0.16 ~ 0.35)
年龄				
≤ 40	0	22.11(<0.01)	—	1
> 40	0.33(0.08)		15.44(0.000)	1.39(1.18 ~ 1.64)
CED	0.08(0.03)	173.02(0.01)	4.67(0.031)	1.08(1.01 ~ 1.15)

注: E*——暴露组, C*——对照组。

2.5 微核率与氯乙烯接触的剂量-反应关系确定与基准剂量研究

以对照组 95% 的上限值作为界限值 (微核细胞率正常值界限为 $< 4\%$)。设定分组界限后, 出现微核损伤的研究对象来自 5.8% 的对照组研究对象和 2.7% 的参比累积接触组 [$0 < \text{CED} < 5 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$] 研究对象。如前所述, 在参比累积暴露组 [$0 < \text{CED} < 5 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$] 中有 17 名氯乙烯接触工人和 131 名对照组研究对象, 同时划分进入累积接触组 $5 < \text{CED} < 20 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 中的有 7 名氯乙烯接触工人。如表 4 所示, 随着氯乙烯累积接触剂量的增加, 各接触剂量组中有微核损伤发生的人数呈现上升趋势, 根据性别划分后, 依然存在同样趋势。

通过微核率来划分研究对象是否发生遗传损伤后 (将终点事件以计数资料处理), 可以运用基准剂量的方法对遗传损伤进行评价。采用 BMD5 软件 2.2.1 版本拟合方程, $P > 0.1$ 表示方程拟合良好: P [遗传损伤] = $c + (1 - c) / [1 + \exp(-a - b \times \log(\text{CED}))]$ 。

其中 c 值表示氯乙烯累积接触剂量为 0 时的微核率。采用各累积接触组的中位数作为该组研究对象对应的接触剂量。不对性别进行分组时, 5 个剂量组的中位数分别为 0.67, 6.64, 39.54, 214.63, 353.40 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$; 按性别分组后, 男性研究对象各组的中位数值依次为 0.67, 12.04, 39.15, 251.57, 364.06 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$, 女性研究对象接触组中位数 0.67, 8.81, 39.54, 143.41, 337.56 $\text{mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 。Logistic 模型拟合全部研究对象, 男性、女性分别分析参数估计值 (表 5)。模型拟合优度检验显示, 模型对于全部人群和男性研究对象拟合良好, 由于在第二组, 即氯乙烯累积接触剂量为 $5 < \text{CED} < 20 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 中, 3 名女性中有 2 名出现微核损伤, 微核损伤率为 66.7%, 将该组与基底累积接触剂量组 $0 < \text{CED} < 5 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 合并后, 模型拟合度有很大改善。上述基准剂量反应选取微核率为 10% 时对应的剂量作为基准剂量 BMD_{10} , 对应其 95% 可信限下限为 BMDL 。不划分男女组别时, $\text{BMD} = 7.2 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$, $\text{BMDL} = 2.86 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 。

表 4 不同水平氯乙烯接触与染色体损伤之间的趋势检验

CED-VCM ($\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	全部研究对象		男性		女性	
	损伤例数 (%)	正常 例数	损伤例数 (%)	正常 例数	损伤例数 (%)	正常 例数
$0 < \text{CED} < 5$	4 (2.7)	144	3 (4.3)	67	1 (1.3)	77
$5 < \text{CED} < 20$	3 (15.0)	17	1 (5.9)	16	2 (66.7)	1
$20 < \text{CED} < 50$	8 (25.8)	23	7 (26.9)	19	1 (20.0)	4
$50 < \text{CED} < 300$	43 (37.7)	71	23 (33.8)	45	20 (43.5)	26
$\text{CED} > 300$	25 (46.3)	29	14 (48.3)	15	11 (44.0)	14
趋势 χ^2	66.191		30.998		35.657	
P 值	<0.001		<0.001		<0.001	

表 5 Logistic 模型拟合全部研究对象及不同性别分析的参数估计值

组别	研究 例数	Log-logistic 模型			BMD_{10}	BMDL_{10}	拟合度	
		a	b	c			χ^2 值	P 值
全部	367	-3.22	0.52	0	7.20	2.86	0.73	0.867
男性	210	-3.33	0.51	0.01	9.50	1.32	2.42	0.298
女性	157	-3.32	0.58	0	6.81	1.84	10.62	0.014

将上述以“年”为单位的累积接触剂量与 40 年工作时间相除, 探索基于安全阈值-时间加权平均 (TLV-TWA) 值, 计算采用基准剂量可信限下限值 $2.86 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$ 进行推算, 得到氯乙烯接触阈值为 $0.072 \text{ mg}/\text{m}^3$ 。上述分析显示女性研究对象在同样的剂量组, 出现微核损伤的概率要高于男性, 进行基准剂量分析后, 较男性得到较低的基准剂量值 [6.81 vs $9.50 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$]。

3 讨论

胞质阻滞微核试验是一种致突变检测方法, 计算

双核淋巴细胞微核细胞率, 可排除未经过有丝分裂或分裂 1 次以上的细胞对试验结果的影响。微核反映的是细胞在体外经一个细胞周期后的遗传物质的损伤情况, 该类损伤意味着细胞已发生了严重的基因突变或该细胞基因组已处于不稳定状态, 更适用于预测化学物质暴露个体或人群的肿瘤危险性。

上述研究显示, 随着氯乙烯累积接触剂量的递增, 微核率亦随之上升, 两者存在明显的剂量-反应关系。Bolognesi 等人^[7,8] 对近几十年的生物检测研究数据显示, 随年龄递增微核率均值也会出现上升; 另有研究显示, 年龄 > 40 岁的研究对象与 < 40 岁的研究对象相比, 微核率较高^[9]。同时, 研究显示在同样的接触剂量情况下, 女性较男性出现微核损伤频率较高的可能性更大, 该结论与之前 Kirsch-Volders 等人^[9] 的研究结果一致。关于吸烟与微核损伤之间的关联, 对不同职业人群的流行病学资料研究显示结果不尽相同, Da Cruz 等学者^[10,11] 的研究显示吸烟与微核率之间存在联系, Lucero L 等人^[12,13] 的研究显示两者之间没有关联。同样, 对饮酒与微核发生率之间的关联研究也无一致性结论。本课题组以往对氯乙烯的研究也没有证实吸烟或饮酒与微核发生之间存在关联^[14]。

Gehring 等人^[15] 发现, 大鼠在氯乙烯暴露剂量为 4.6 ppm 时, 肝血管肉瘤发生率为 0.01%, 将上述阈值外推向氯乙烯接触人群, 以 8 h 接触时间计算, 一亿人群基数暴露于浓度为 1 ppm 的氯乙烯, 其中会有 1~2 人出现肝血管肉瘤。Simonato 等人^[16] 的研究为氯乙烯累积接触剂量与肝血管肉瘤产生的剂量-反应关系提供了重要支持, 该项研究纳入 14 351 名研究对象, 对氯乙烯作业年限、首次接触时间、累积接触剂量以及分级接触剂量对氯乙烯接触情况进行分析。基于 24 例肝血管肉瘤死亡数据, 剂量-反应关系显示氯乙烯累积接触剂量依次为 $< 2\ 000$, $2\ 000 \sim 5\ 999$, $6\ 000 \sim 9\ 999$, $> 10\ 000 \text{ ppm}/\text{年}$ 时, 罹患肝血管肉瘤的相对危险度依次为 1, 6.8, 24.7, 45.4。对 24 例肝血管肉瘤死亡病例的接触史回顾发现, 最低累积接触剂量为一名 45 岁, 有 10 年氯乙烯作业工龄的研究对象, 累积接触剂量为 $288 \text{ ppm}/\text{年}$ [$0.52 \text{ mg}/(\text{m}^3 \cdot \text{年})$, $1 \text{ ppm} = 2.792 \text{ mg}/\text{m}^3$], 这个水平的接触剂量以 40 年工作时间加权后, 接触浓度为 7.2 ppm ($20.09 \text{ mg}/\text{m}^3$)。

2002 年, 我国颁布的氯乙烯车间 PC-TWA 降为 $10 \text{ mg}/\text{m}^3$, 研究结果认为低于该阈值水平的氯乙烯接触也可能引起接触个体的遗传毒性。本研究发现氯乙烯接触与微核率之间存在显著的剂量-反应关系, 还

需要结合以下方面考虑: 其一, 微核率增高不是确定的疾病终点事件, 吸烟、饮酒等个人生活模式以及其他化学物接触都可能引起微核计数异常; 其二, 对氯乙烯接触水平的接触评估资料来自对研究对象工种、工作时间和相应工作车间的环境检测资料, 没有个体采样获得的接触资料, 因此可能会产生接触错分, 引起偏倚; 此外, 个体间 DNA 对致癌物损伤的敏感性存在差异, 还需要开展更广泛人群的探索研究。

总之, 在我国现行的氯乙烯职业卫生标准下, 职业性氯乙烯接触能够造成遗传物质的损伤。氯乙烯接触引起的基因毒性需要进一步研究确证, 对氯乙烯接触评估资料的进一步完善, 以获得更加确切的剂量-反应关系数据和更确切的职业接触限值。

参考文献:

- [1] Fenech M, Morley A A. Measurement of micronuclei in lymphocytes [J]. *Mutat Res*, 1985, 147 (1-2): 29-36.
- [2] Kirsch-Volders M, Fenech M. Inclusion of micronuclei in non-divided mononuclear lymphocytes and necrosis/apoptosis may provide a more comprehensive cytokinesis block micronucleus assay for biomonitoring purposes [J]. *Mutagenesis*, 2001, 16 (1): 51-58.
- [3] Gaylor D, Ryan L, Krewski D, *et al.* Procedures for calculating benchmark doses for health risk assessment [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1998, 28 (2): 150-164.
- [4] Filipsson A F, Sand S, Nilsson J, *et al.* The benchmark dose method—review of available models, and recommendations for application in health risk assessment [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2003, 33 (5): 505-542.
- [5] Piersma A H, Janer G, Wolterink G, *et al.* Quantitative extrapolation of in vitro whole embryo culture embryotoxicity data to developmental toxicity in vivo using the benchmark dose approach [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 101 (1): 91-100.
- [6] Sun Y, Sun D, Zhou Z, *et al.* Estimation of benchmark dose for bone damage and renal dysfunction in a Chinese male population occupationally exposed to lead [J]. *Ann Occup Hyg*, 2008, 52 (6): 527-533.
- [7] Bolognesi C, Perrone E, Landini E. Micronucleus monitoring of a floriculturist population from western Liguria, Italy [J]. *Mutagenesis*, 2002, 17 (5): 391-397.
- [8] Fenech M, Holland N, Chang W P, *et al.* The human micronucleus project—An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans [J]. *Mutat Res*, 1999, 428 (1-2): 271-283.
- [9] Ishikawa H, Yamamoto H, Tian Y, *et al.* Evidence of association of the CYP2E1 genetic polymorphism with micronuclei frequency in human peripheral blood [J]. *Mutat Res*, 2004, 546 (1-2): 45-53.
- [10] Da C A, McArthur A G, Silva C C, *et al.* Human micronucleus counts are correlated with age, smoking, and cesium-137 dose in the Goiania (Brazil) radiological accident [J]. *Mutat Res*, 1994, 313 (1): 57-68.
- [11] Di Giorgio C, De Meo M P, Laget M, *et al.* The micronucleus assay in human lymphocytes: screening for inter-individual variability and application to biomonitoring [J]. *Carcinogenesis*, 1994, 15 (2): 313-317.
- [12] Lucero L, Pastor S, Suarez S, *et al.* Cytogenetic biomonitoring of Spanish greenhouse workers exposed to pesticides: micronuclei analysis in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells [J]. *Mutat Res*, 2000, 464 (2): 255-262.
- [13] Pastor S, Gutierrez S, Creus A, *et al.* Cytogenetic analysis of Greek farmers using the micronucleus assay in peripheral lymphocytes and buccal cells [J]. *Mutagenesis*, 2001, 16 (6): 539-545.
- [14] Qiu Y L, Wang W, Wang T, *et al.* Genetic polymorphisms, messenger RNA expression of p53, p21, and CCND1, and possible links with chromosomal aberrations in Chinese vinyl chloride-exposed workers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17 (10): 2578-2584.
- [15] Gehring P J, Watanabe P G, Park C N. Risk of angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride as predicted from studies in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1979, 49 (1): 15-21.
- [16] Simonato L, L'Abbe K A, Andersen A, *et al.* A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers [J]. *Scand J Work Environ Health*, 1991, 17 (3): 159-169.
- [17] Drobná Z, Walton FS, Harmon AW, *et al.* Interspecies differences in metabolism of arsenic by cultured primary hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 245: 47-56.
- [18] Xu Y, Wang Y, Zheng Q, *et al.* Clinical manifestations and arsenic methylation after a rare subacute arsenic poisoning accident [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 103: 278-284.
- [19] Xie Y, Trouba KJ, Liu J, *et al.* Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in v-Ha-ras transgenic (Tg.AC) mice [J]. *Environ Perspect*, 2004, 112: 1255-1263.
- [20] Jutta L, Silke M, Jürgen B. Nuclear factor- κ B-related factor 2 prevents alcohol-induced fulminant liver injury [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1159-1168.
- [21] Maiti S, Chatterjee AK. Effects on levels of glutathione and some related enzymes in tissues after an acute arsenic exposure in rats and their relationship to dietary protein deficiency [J]. *Arch Toxicol*, 2001, 75: 531-537.
- [22] Fu Yumei, Zheng Shizhong, Lin Jianguo, *et al.* Curcumin protects the rat liver from CC14-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73: 399-409.
- [23] Bruck R, Ashkenazi M, Weiss S, *et al.* Prevention of liver cirrhosis in rats by curcumin [J]. *Liver Int*, 2007, 27: 373-383.

(上接第 413 页)